

INFECCIONES EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO RECIENTE DE MIELOMA MÚLTIPLE: ESTUDIO DE CORTE TRANSVERSAL MULTICÉNTRICO

Autores

Ribero-Vargas Daniel Andrés, Jaramillo-Álvarez Juan Camilo¹, Álvarez-Payares José Carlos², Hernández-Rodríguez Juan Carlos³, Cárdenas-Ramos Roberto Mario³, Vélez-Henao Daniela⁴, Ramírez-Sánchez Isabel Cristina⁵, Atencia-Flórez Carlos José⁶.

1. Residente de Medicina interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
2. Residente de Hematología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
3. Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
4. Estudiante de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana.
5. Especialista en Enfermedades infecciosas, Hospital Pablo Tobón Uribe. Docente Universidad de Antioquia.
6. Especialista en Medicina Interna, Hospital San Vicente Fundación. Docente Universidad de Antioquia.

Agradecimientos:

Estefanía García Franco, Hospital Pablo Tobón Uribe, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Hospital Alma Máter de Antioquia.

Resumen

Propósito: A pesar de los avances en el tratamiento del mieloma múltiple con el subsecuente aumento en la supervivencia a largo plazo, la mortalidad temprana sigue siendo un fenómeno de gran importancia, donde las infecciones pueden tener un papel fundamental, por lo que el entendimiento de la epidemiología local puede ayudar a dirigir las medidas de profilaxis antimicrobiana e impactar en desenlaces durante la evolución temprana de la enfermedad.

Métodos:

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal donde se incluyeron 321 pacientes mayores de 18 años hospitalizados en tres centros de alta complejidad en Medellín, Colombia en el periodo comprendido entre enero de 2012 y junio de 2021. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple en los 3 meses posteriores a su diagnóstico oncológico.. Se recogieron variables sociodemográficas y clínicas basales de los pacientes, y se describió la presencia de infecciones, los aislamientos microbiológicos, sistemas comprometidos y antimicrobianos usados.

Resultados: La proporción de incidencia de infección acumulada en el total de la cohorte fue del 52% (n=167), tres cuartos de ellas (n=126) fueron asociadas al cuidado de la salud. Las infecciones más frecuentemente encontradas fueron neumonía,

bacteriemia e infección urinaria y los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *S. aureus*, *E. coli* y *K. pneumoniae*. Los Gram negativos fueron el grupo predominante en un 49.5% de los aislamientos (n=52). La resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) y quinolonas fue del 11.4% (n=5) y 4.5% (n=2) respectivamente. Solo 11.2% (n=36) del total de los pacientes recibieron quinolonas, TMP/SMX u otro antibiótico como esquemas profilácticos. La mediana de días que pasaron desde el diagnóstico de mieloma múltiple hasta la infección fue de 15 (IQR 5 - 30) y desde el inicio de la quimioterapia hasta la infección fue de 5 (IQR -3 - 10).

Conclusión: Las infecciones son un evento muy frecuente en pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple. Los bacilos Gram negativos dan cuenta de la mayoría de las infecciones en estos pacientes, siendo la neumonía asociada a cuidado a la salud la infección más frecuente en esta cohorte. Estas infecciones ocurren en los primeros 10 días de quimioterapia. La profilaxis antibacteriana parece ser plausible considerando el perfil de sensibilidad encontrado en esta cohorte. Es necesario la realización de más estudios cuya finalidad sea la búsqueda de factores de riesgo asociados a infección en pacientes con mieloma múltiple y que evalúen la eficacia y la seguridad de la profilaxis antibiótica.

Introducción

Para el 2020, el mieloma múltiple (MM) dio cuenta del 14% de las neoplasias hematológicas, ocupando el tercer puesto con más de 170,000 pacientes diagnosticados en el mundo (1). Con la instauración de las terapias actuales de soporte, la supervivencia global ha mejorado, sin embargo, las infecciones, especialmente bacterianas, son una de las causas de morbimortalidad más frecuentes e importantes de esta gammapatía monoclonal (2). Esto es evidenciado por una mortalidad por infecciones cercana al 5% durante los primeros 3 meses del diagnóstico e incidencia de bacteriemia de hasta 11% (2,3). Los reportes varían en cuanto a la frecuencia de Gram positivos o Gram negativos, pero en términos generales alcanzan proporciones similares (2,4,5). Con respecto a las infecciones fúngicas como la aspergilosis invasiva y candidiasis se han descrito hasta en una quinta parte de los pacientes que sufrieron alguna infección y los agentes virales más frecuentemente reportados son Varicela Zóster Virus (VZV) y Virus de Epstein Barr (VEB) (6).

Algunos de los mecanismos propuestos para tratar de explicar el riesgo de infección son el fenómeno de inmunoparesia asociado a la producción de proteína monoclonal sumado a

presencia de linfopenia, una respuesta inmune Th1 deficiente, la disminución en la cantidad de células dendríticas y alteraciones en la activación del complemento (4). A pesar de ello son pocas las medidas que se disponen para prevenir las infecciones en estos pacientes y si bien existe una recomendación internacional sobre el uso de quinolonas de manera profiláctica por parte del *International Myeloma Working Group* (IMWG) en pacientes con riesgo intermedio y alto, se desconoce la implementación de esta conducta en Colombia y la evidencia es controversial respecto a los desenlaces en los que impacta la profilaxis antibiótica (7), debido a que solo se cuenta con un ensayo clínico que evidencia una disminución en la mortalidad con esta medida (8).

Por tal motivo se diseñó un estudio multicéntrico de corte transversal con el fin de caracterizar las infecciones en la evolución temprana de la enfermedad y obtener información que sugiera si es razonable implementar las directrices internacionales de profilaxis antibiótica del IMWG en nuestro medio.

Materiales y métodos

Participantes y escenario

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años hospitalizados en tres centros de alta complejidad en Medellín, Colombia: Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), Hospital Alma Máter de Antioquia (HAMA) y Hospital San Vicente Fundación (HSVF), en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2012 y junio de 2021, que tuvieran máximo 3 meses de diagnóstico confirmado de MM. Se excluyeron aquellos pacientes con un diagnóstico de gammapatía monoclonal diferente a MM o si el diagnóstico había sido por fuera de los centros del estudio. La información se recolectó tras la revisión de la historia clínica electrónica de los pacientes con el código diagnóstico del CIE-10 para MM (C900). Los datos se registraron en una base de datos en la aplicación de REDCap o Excel según las directrices de cada centro.

Variables y mediciones

De las historias clínicas electrónicas y los laboratorio se recogieron variables sociodemográficas como edad y género, clínicas como la presencia o no de daño orgánico por criterios CRAB (*calcio, renal failure, anemia, bone lesions*), carga tumoral con deshidrogenasa láctica (LDH) y B2 microglobulina, estadio de la enfermedad por el Sistema de Estadificación Internacional o su versión Revisada (ISS o R-ISS), la cadena ligera involucrada, el porcentaje de plasmocitos por distintos métodos diagnósticos (aspirado, biopsia de médula ósea o citometría de flujo), profilaxis antimicrobiana, invasiones o el tipo de quimioterapia. En caso de que presentaran infección, se determinó el foco, el agente etiológico con su perfil de sensibilidad y el tratamiento antimicrobiano empírico y dirigido empleado: Para clasificar el tipo de infección, el foco infeccioso se determinó mediante registro en la historia clínica por el médico tratante, cuando la infección se clasificaba como bacteriemia, la infección podía estar asociada a dispositivos intravasculares o determinarse que no existía un foco claro de la misma, de acuerdo a la valoración del médico tratante, las infecciones con foco definido y que cursaran con bacteriemia se clasificaron de acuerdo al foco infeccioso. Se consideró infección asociada a la atención en salud (IAAS) a aquella que se manifestó al menos 48 horas después de la admisión. Se definió la sensibilidad antibiótica y se clasificó el mecanismo de resistencia de acuerdo a la lectura interpretada del antibiograma considerando los puntos de corte informados por el laboratorio de cada institución, cuando no se disponía del antibiograma, se tomaba el mecanismo de resistencia y la sensibilidad de la historia clínica registrada por el médico tratante. Para todos los pacientes se registraron los días de estancia en unidad de cuidado intensivo o si fallecieron durante la hospitalización. Por último, se definió infección nosocomial si la aparición de los síntomas aparecía 48 horas después del ingreso hospitalario o si se encontraba asociada a dispositivos invasivos (sonda urinaria, tubo orotraqueal, catéter intravascular, etc)

Control de sesgos

Para evitar sesgos de información se entrenó al personal de apoyo encargado de la recolección de los datos previo a la ejecución del estudio y se hicieron verificaciones aleatorias del 10% de los datos extraídos. En la base de datos se limitó el tipo de respuestas permitidas en las variables categóricas y se establecieron los intervalos según los rangos plausibles en las variables continuas.

Cálculo de la muestra

Se calculó la muestra asumiendo una prevalencia de infecciones del 10% basado en el estudio de Huang (2), para un error absoluto del 5% y un error tipo I del 5%, para un total de 138 pacientes según la fórmula propuesta por Naing (9).

Análisis estadístico

Las variables se analizaron con estadísticos descriptivos de resumen según el tipo de variables, así: distribuciones de frecuencias relativas y absolutas en las categóricas y mediana con rango intercuartil para las continuas. Los datos se analizaron en los programas estadísticos Jamovi y R 4.3.0

Aspectos bioéticos

Este trabajo está adherido a los principios bioéticos de la Declaración de Helsinki, y fue aprobado por los comités de ética de las instituciones de salud involucradas y la Universidad de Antioquia. No se requirió del uso de consentimiento informado.

Resultados

De un total de 570 pacientes elegibles, se seleccionaron 321 después de aplicar los criterios de exclusión (figura 1). La distribución por sexo fue 201 (62.7%) mujeres, la media de edad fue 64 años, y la distribución de las variables clínicas y de laboratorio entre los que se

infectaron comparado con los no infectados se muestra en la tabla 1. La mediana de estancia hospitalaria en los no infectados fue de 19 días (IQR 13 - 28) y en los que se infectaron de 32 (IQR 20 - 45).

Se obtuvo aislamiento microbiológico en el 65.2% de las infecciones (n=111), de las cuales las bacterias fueron la primera causa en un 89% (99), los hongos el 3.8% (n=4) y parásitos en un 0.95% (n=1). El porcentaje de pacientes infectados de toda la cohorte fue del 52% (n=167), tres cuartos de ellas (n=126) fueron asociadas al cuidado de la salud. Las infecciones más frecuentemente encontradas fueron neumonía, bacteriemia e infección urinaria y los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *S. aureus*, *E. coli* y *K. pneumoniae* (tabla 2). Los Gram negativos fueron el grupo predominante en un 49.5% de los aislamientos (n=52), con una frecuencia de betalactamasa de espectro extendido (de su sigla en inglés ESBL) del 11.5%, de resistencia a carbapenem fue del 1.9%, en donde la única carbapenemasa encontrada fue tipo de KPC y de fenotipo IRT del 1%. Los Gram positivos representan el 36.1% (n=37), con una frecuencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (de su sigla en inglés MRSA) de 6.7%.

La resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) y quinolonas fue del 11.4% (n=5) y 4.5% (n=2) respectivamente, pero de un porcentaje importante de los aislamientos (54.5% para TMP/SMX y 40.9% para quinolonas) no se recuperó el dato sobre la sensibilidad a dichos antibióticos (tabla 3). La prescripción de profilaxis antimicrobiana de cualquier tipo fue del 77.9% (n=240), principalmente aciclovir y azoles (en su mayoría fluconazol), (66.7%, n=214). El 11.2% (n=36) del total de los pacientes recibieron profilaxis contra bacterias (TMP/SMX o quinolonas).

La mediana de días que pasaron desde el diagnóstico de mieloma múltiple hasta la infección fue de 15 (IQR 5 - 30) (figura 2a). Los esquemas de quimioterapia de inducción más frecuentemente prescritos fueron ciclofosfamida más inhibidor del proteasoma y glucocorticoides (58.9%, n=189), Inhibidor del proteasoma más esteroide (14.6%, n=47) e

inmunomodulador con ciclofosfamida (10.3%, n=33). La mediana de días desde el inicio de la quimioterapia hasta la infección fue de 5 (IQR -3 - 10), siendo la mayoría aquellos que se infectaron en los primeros 29 días desde el inicio de quimioterapia (figura 2b).

Discusión

Hallazgos clave

Se describieron las características demográficas y clínicas de una población con evolución de hasta 90 días de diagnóstico reciente de mieloma múltiple en tres centros de alta complejidad. La edad promedio de 64 años es menor si se compara con la cohorte de la Mayo Clinic (10) y similar con la reportada en un estudio latinoamericano de Hungría y cols. (11). El isotipo de inmunoglobulina comprometida más común fue IgG, acorde con los reportes epidemiológicos previos (10,11), y el estadio ISS en el momento del diagnóstico más común fue el III en dos tercios de los casos.

El 52% de los pacientes sufrieron una infección según los registros de las historias clínicas, y la mortalidad global fue del 18.7%, siendo proporcionalmente más alta en los que se infectaron (11.8% vs 6.9%) con respecto a los que no lo hicieron, aunque sin diferencias en un análisis exploratorio por Kaplan-Meier (figura 3). Estos resultados contrastan al trabajo de Bove et al que incluyó 248 pacientes de varios centros en Colombia y otros países latinoamericanos (12), donde encontraron una incidencia de 35.9% de infecciones en los primeros 3 meses de diagnóstico de la enfermedad y una mortalidad global temprana menor con el 8.5%.

En el estudio de Bove, la mayoría de los aislamientos microbiológicos fueron Gram negativos (73.5%), al igual que este trabajo, pero con un porcentaje mucho mayor. Con respecto a la literatura global, la proporción de Gram positivos o Gram negativos varía entre centros, pero sin diferencias muy marcadas como en nuestro estudio. Por ejemplo, en 240

pacientes de Croacia entre 2008 y 2010 (4) la frecuencia entre Gram positivos o Gram negativos fue similar. En otro estudio australiano (5) de 199 pacientes diagnosticados con MM entre 2008 a 2012 los cocos Gram positivos fueron el microorganismo predominante en el 54.5% de los casos en la fase de inducción, similar al tiempo de evolución de nuestros pacientes, a diferencia de las infecciones en la fase tardía, donde predominaron los Gram negativos en el 57.7% de los casos. De otra parte, en el estudio de Huang (2), los gérmenes aislados consistieron principalmente en Gram negativos en un 55.6% de los casos.

La bacteriemia fue frecuente en nuestro estudio, mientras que en el registro latinoamericano mencionado de Bove et al (12) ocupó el quinto lugar después de la infección en tracto respiratorio, urinario, gastrointestinal y piel. No parece existir una relación entre los niveles de inmunoglobulinas y algún tipo específico de sistema comprometido (figura 4).

Los hallazgos contrastan con lo encontrado por Lin et al (6) en su cohorte de 161 pacientes en China donde se evaluó la presencia de infecciones en la primera hospitalización, siendo los virus la infección más común en un 43.9%, principalmente por Virus Epstein Barr (EBV) en 24.4% y hepatitis B (HBV) en un 17.1%. Estas diferencias se pueden explicar porque en nuestro medio la infección por EBV solo se busca activamente por métodos moleculares e histológicos si la clínica lo sugiere por sospecha de trastornos linfoproliferativos relacionados al virus, por ejemplo, la enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD de su sigla en inglés) en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos, lo que no aplica para los que tienen mieloma múltiple de reciente diagnóstico. Sumado a esto, la seropositividad que es casi universal en población general, no define infección. Con respecto a HBV, si bien se busca de forma rutinaria antes de la quimioterapia de inducción, la prevalencia de esta infección en nuestro medio no es tan frecuente al compararse con poblaciones asiáticas.

Ninguno de los pacientes incluidos en nuestro estudio presentó herpes zóster como lo hizo Blimark (13), donde reportaron una frecuencia del 3%, aunque en dicho trabajo se hizo un

seguimiento a largo plazo y no se limitó a los primeros 3 meses, además de que probablemente influyó la profilaxis antiviral prescrita en nuestros centros estudiados.

En nuestra cohorte se encontraron infecciones por *Aspergillus* spp. y *Candida* spp. en solo cuatro pacientes, de los cuales dos fueron neumonía por *Aspergillus* spp, y los otros dos desarrollaron infección oral e infección urinaria por *Cándida* spp , esto es una cifra menor si se compara con el estudio de Lin donde la proporción de infecciones fúngicas fue del 19% (n=8) (6).

Los factores descritos para aumentar el riesgo de infecciones tempranas han sido principalmente el tener una pobre clase funcional basal, medida por la escala de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), una etapa avanzada de la enfermedad, medida por el ISS, linfopenia menor de 500/ μ L, elevación de la creatinina igual o mayor de 2 mg/dL, entre otros (14). De hecho, se desarrolló un puntaje clínico para predecir infección en pacientes recientemente diagnosticados con MM (primeros 4 meses) no tributarios de trasplante de células hematopoyéticas (15), donde las variables que se incluyeron fueron: B2 microglobulina, ECOG, niveles de hemoglobina y lactato deshidrogenasa (LDH), con una tasa de infección en el grupo de alto riesgo del 24%, muy inferior a lo encontrado en nuestra población. Si bien este estudio es descriptivo y no hay un análisis uni o multivariable para encontrar medidas de asociación, los pacientes que se infectaron tenían mayor frecuencia de enfermedad avanzada (estadío ISS/R-ISS de III en 42.7% vs 26.9%), medianas menores de albúmina (2.8 gr/dL vs 3.2gr/dL), mayor presencia de lesiones líticas (43.7% vs 33.8%), menor recuento de linfocitos (1404 células/microlitros vs 1710 células/microlitros) y mayor comorbilidad con neumopatía crónica (9.9% vs 5.6%) y diabetes (8.6% vs 3%), los cuales podrían representar potenciales factores de riesgo para infección. Es llamativo que pareciera haber una tendencia a que los pacientes infectados tengan mayores niveles de IgG, probablemente por las cantidades altas de proteína monoclonal, y menores niveles de inmunoglobulina A (IgA) (figura 5).

Este estudio deja claro la hipótesis que se tenía sobre la poca adherencia en nuestro medio a la profilaxis antibiótica si se compara con la antiviral, se destaca que el grupo de pacientes que no recibió profilaxis antibiótica tuvo un mayor porcentaje de infección demostrada (figura 6). La resistencia antimicrobiana de los agentes aislados en el primer episodio de infección no parece ser un problema importante, al menos considerando las resistencias encontradas a quinolonas y TMP/SMX en los pacientes en quienes se pudo evaluar. La razón por la que no se pudo evaluar el perfil de resistencia en todos los pacientes con microorganismos aislados fue debido a la ausencia del registro de la sensibilidad antibiótica en el reporte del antibiograma o por ausencia del registro de la sensibilidad en la historia clínica. Además, cabe resaltar lo temprano que ocurrieron las infecciones, incluso antes del inicio de la quimioterapia, este hallazgo es un argumento para que estudios posteriores que deseen evaluar profilaxis antibiótica, lo hagan incluso antes de instaurar el tratamiento oncológico.

En cuanto a las fortalezas, cabe mencionar que en nuestro conocimiento este es el segundo estudio con mayor población de pacientes con MM en el país y de las más grandes en latinoamérica, por lo que entrega información valiosa sobre la etiología de las infecciones en paciente con MM temprano, permitiendo que sus resultados sean generalizables y orientadores con respecto a la posible selección del tratamiento antibiótico empírico. Se resalta que este trabajo aporta a la construcción del conocimiento, dado que se exploraron factores de riesgo potencialmente asociados a infección que se podrían evaluar posteriormente en un estudio diseñado para dicho fin y refinar la estratificación del riesgo de los pacientes. Adicionalmente, la sensibilidad antibiótica encontrada podría sentar un precedente a posteriores estudios a la hora de seleccionar un antibiótico profiláctico para realizar un ensayo clínico. De igual manera esta información podría modificar las conductas tomadas por los médicos al cuidado de estos pacientes con respecto a un punto controversial como lo es la implementación de profilaxis antibiótica.

No obstante, existen limitaciones del estudio, entre ellas se encuentra su naturaleza retrospectiva y los sesgos inherentes a la recolección de datos, existe un sesgo de selección ya que solo se incluyeron pacientes con el código CIE-10 de mieloma múltiple, lo que potencialmente excluiría pacientes del estudio que pudieron haber sido incluidos, la falta de aislamiento microbiológico en ciertas infecciones, la no inclusión del ECOG y el estado de vacunación contra neumococo como variables potencialmente asociadas a infección, la heterogeneidad en la estadificación con la escala ISS o R-ISS dado la disponibilidad variable de citogenética en los centros. Es de resaltar que no se diferenciaron las bacteriemias asociadas a catéter de las bacteriemias primarias, además, no se definió causa de mortalidad específica. Por último, estos hallazgos sólo pueden ser generalizados a pacientes que hayan sido hospitalizados en su evolución temprana de la enfermedad y no a los ambulatorios.

Se considera importante realizar más estudios cuya finalidad sea la búsqueda de factores de riesgo asociados a infección en pacientes con mieloma múltiple, adicional a la evaluación de la eficacia y la seguridad de la profilaxis antibiótica.

Conclusión

Las infecciones son un evento muy frecuente en pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple. Los bacilos Gram negativos dan cuenta de la mayoría de las infecciones en estos pacientes, siendo la neumonía asociada a cuidado a la salud la infección más frecuente en esta cohorte. Estas infecciones ocurren en los primeros 10 días de quimioterapia. La profilaxis antibacteriana parece ser plausible considerando el perfil de sensibilidad encontrado en esta cohorte, aunque hubo datos faltantes importantes. Es necesario la realización de más estudios cuya finalidad sea la búsqueda de factores de riesgo asociados a infección en pacientes con mieloma múltiple y que evalúen la eficacia y la seguridad de la profilaxis antibiótica.

Referencias

1. Huang J, Chan SC, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisno DE, Xu W, et al. The epidemiological landscape of multiple myeloma: a global cancer registry estimate of disease burden, risk factors, and temporal trends. *Lancet Haematol*. 2022 Sep;9(9):e670–7.
2. Huang CT, Liu CJ, Ko PS, Liu HT, Yu YB, Hsiao LT, et al. Risk factors and characteristics of blood stream infections in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *BMC Infect Dis*. 2017 Dec 6;17(1):33.
3. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al. Early Mortality After Diagnosis of Multiple Myeloma: Analysis of Patients Entered Onto the United Kingdom Medical Research Council Trials Between 1980 and 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Dec 20;23(36):9219–26.
4. Valkovic T, Gacic V, Ivandic J, Petrov B, Dintinjana RD, Hero ED, et al. Infections in Hospitalised Patients with Multiple Myeloma: Main Characteristics and Risk Factors. *Turkish Journal of Hematology*. 2015 Sep 5;32(3):234–42.
5. Teh BW, Harrison SJ, Slavin MA, Worth LJ. Epidemiology of bloodstream infections in patients with myeloma receiving current era therapy. *Eur J Haematol*. 2017 Feb;98(2):149–53.
6. Lin C, Shen H, Zhou S, Liu M, Xu A, Huang S, et al. Assessment of infection in newly diagnosed multiple myeloma patients: risk factors and main characteristics. *BMC Infect Dis*. 2020 Dec 23;20(1):699.
7. Raje NS, Anaissie E, Kumar SK, Lonial S, Martin T, Gertz MA, et al. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. *Lancet Haematol*. 2022 Feb;9(2):e143–61.
8. Drayson MT, Bowcock S, Planche T, Iqbal G, Pratt G, Yong K, et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Dec;20(12):1760–72.
9. Naing L, Winn T, Rusli BN. Practical Issues in Calculating the Sample Size for Prevalence Studies. *Archives of Orofacial Sciences*. 2006;1:9–14.
10. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003 Jan;78(1):21–33.
11. Hungria VTM, Maiolino A, Martinez G, Duarte GO, Bittencourt R, Peters L, et al. Observational study of multiple myeloma in Latin America. *Ann Hematol*. 2017 Jan 5;96(1):65–72.
12. Bove V, Riva E, Vásquez J, Peña C, Seehaus C, Samanez C, et al. Epidemiology and Risk Factors for the Development of Infectious Complications in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Multicenter Prospective Cohort Study in Latin America. *JCO Glob Oncol*. 2022 Jul;(8).
13. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Bjorkholm M, Hultcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015 Jan 1;100(1):107–13.
14. Jung SH, Jang HC, Lee SS, Ahn JS, Yang DH, Kim YK, et al. The Impact of Hyperglycemia on Risk of Severe Infections during Early Period of Induction Therapy in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1–5.
15. Dumontet C, Hulin C, Dimopoulos MA, Belch A, Dispenzieri A, Ludwig H, et al. A predictive model for risk of early grade ≥ 3 infection in patients with multiple myeloma not eligible for transplant: analysis of the FIRST trial. *Leukemia*. 2018 Jun 26;32(6):1404–13.

ANEXOS: TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1: Características clínicas basales de los pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple.

| Variable, mediana (Rango) | Infección en los primeros 3 meses posteriores al diagnóstico de MM | Sin infección en los primeros 3 meses posteriores al diagnóstico de MM |
|----------------------------------|---|---|
| Edad, años | 67 (59-74) | 64 (57-72) |
| Hemoglobina | 8.8 (7.65-10.40) | 9.1 (7.87-10.90) |
| Linfocitos | 1404 (1000-2400) | 1710 (1300-2275) |

| | | |
|--|-------------------------|------------------------|
| Neutrófilos | 4275 (3073-6275) | 3660 (2500-5150) |
| Plaquetas | 212000 (139500-295000) | 224500 (155250-303500) |
| Creatinina | 1.61 (0.90-3.55) | 1.34 (0.87-3.77) |
| Calcio | 9 (8.27-10.00) | 9.3 (8.60-10.11) |
| Albúmina | 2.81 (2.30-3.40) | 3.2 (2.70-3.79) |
| Beta 2 microglobulina | 10.3 (5.67-16.20) | 7.76 (3.90-14.91) |
| Deshidrogenasa láctica | 192 (140-277) | 173 (140-235.5) |
| Ferritina | 489 (272-930) | 445.5 (215-753.7) |
| Plasmocitos en biopsia de médula ósea (%) | 36 (20-70) | 50 (20-70) |
| IgG | 2640.5 (555.25-5677.75) | 935 (430-4272.25) |
| IgA | 46 (18-150.5) | 61.5 (19.25-235.5) |
| IgM | 25 (12-32) | 24 (10-34.25) |
| Días de estancia hospitalaria | 32 (20-45) | 19 (13-28) |
| Comorbilidades, n (%) | | |
| Neumopatía crónica/EPOC/Tabaquismo | 30 (9.9) | 17 (5.6) |
| Enfermedad renal crónica | 25 (8.3) | 19 (6.3) |
| 2 o más comorbilidades | 18 (5.9) | 18 (5.9) |
| Diabetes | 26 (8.6) | 9 (3) |
| Falla cardíaca/enfermedad coronaria | 4 (1.3) | 8 (2.6) |
| Enfermedad autoinmune | 3 (1) | 3 (1) |
| Otra malignidad | 4 (1.3) | 0 (0) |
| Otra inmunosupresión | 2 (0.7) | 1 (0.3) |
| Otra comorbilidad (HTA, hipotiroidismo) | 29 (9.6) | 35 (11.6) |
| Sin comorbilidades | 26 (8.6) | 26 (8.6) |
| Estadio ISS/R-ISS, n (%) | | |
| 1 | 12 (4.2) | 13 (4.5) |
| 2 | 28 (9.8) | 34 (11.9) |
| 3 | 122 (42.7) | 77 (26.9) |
| Lesiones líticas o plasmocitoma | | |
| Sí | 129 (42.7) | 102 (33.8) |
| No | 38 (12.6) | 33 (10.9) |
| Quimioterapia de inducción, n (%) | | |
| Inhibidor de proteasoma + esteroide + ciclofosfamida | 96 (31.7) | 82 (27.1) |
| Inhibidor de proteasoma + esteroide | 24 (7.9) | 18 (5.9) |
| Inmunomodulador + ciclofosfamida | 16 (5.3) | 17 (5.6) |
| Terapia basada en Melfalán (MTP, | 16 (5.3) | 4 (1.3) |

| | | |
|-----------------------------|---------|---------|
| VMTP, VMP) | | |
| Inmunomodulador + esteroide | 5 (1.7) | 5 (1.7) |
| Sin quimioterapia | 8 (2.6) | 8 (2.6) |
| Sin información | 2 (0.7) | 2 (0.7) |

Se representan las condiciones de base de los pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple (menor a 3 meses). Los datos fueron obtenidos al ingreso hospitalario.

Abreviaturas: MM: mieloma múltiple; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; IgG: Inmunoglobulina G; IgA: Inmunoglobulina A; IgM: Inmunoglobulina M; ISS: international staging system for myeloma; R-ISS: Revised international staging system for myeloma; MTP: melfalán, talidomida y prednisona; VMTP: vincristina, melfalán, talidomida y prednisona; VMP: vincristina, melfalán y prednisona.

Tabla 2: Infecciones y características microbiológicas/terapéuticas de los pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple de reciente diagnóstico.

| Tipo de infección (n=168), n (%) | |
|---|-----------|
| Neumonía | 51 (30.4) |
| Bacteremia | 48 (28.6) |
| ITU | 41 (24.4) |
| Celulitis, fascitis, ISO | 11 (6.5) |
| Colitis, gastroenteritis | 6 (3.6) |
| Otras: infección dental, herpes zóster, malaria, candidiasis oral | 5 (3) |
| Osteomielitis, artritis séptica | 3 (1.8) |

| | |
|---|-----------|
| Bronquitis | 2 (1.2) |
| Intraabdominal (Peritonitis, colangitis) | 1 (0.6) |
| Microorganismo aislado (n=101), n (%) | |
| S. aureus | 28 (26.7) |
| E. coli | 23 (21.9) |
| K. pneumoniae, K. oxytoca | 19 (18.1) |
| S. epidermidis, S. sciuri, E. faecalis | 7 (6.7) |
| S. pneumoniae | 6 (5.7) |
| E. cloacae, C. freundii, P. mirabilis | 6 (5.7) |
| Aspergillus spp, Candida spp | 5 (4.8) |
| P. aeruginosa | 4 (3.8) |
| C. difficile | 3 (2.9) |
| Antimicrobiano empírico, n (%) | |
| Betalactámicos con o sin inhibidores de betalactamasa | 64 (38.1) |
| Combinación de 2 o más | 23 (13.7) |
| Vancomicina | 20 (11.9) |
| Carbapenémicos | 15 (8.9) |
| Linezolid, daptomicina o clindamicina | 12 (7.1) |
| Cefalosporinas | 10 (6) |
| Quinolonas | 8 (4.8) |
| Antimicóticos | 2 (1.2) |
| Macrólidos | 4 (2.4) |
| Antivirales | 1 (0.6) |
| Otros | 9 (5.4) |
| Antimicrobiano dirigido, n (%) | |
| Betalactámicos con o sin inhibidores de betalactamasa | 39 (34.5) |
| Quinolonas | 14 (12.4) |
| Vancomicina | 13 (11.5) |
| Carbapenémicos | 12 (10.6) |
| Cefalosporinas | 11 (9.7) |
| Combinación de 2 o más | 5 (4.4) |
| Antimicóticos | 4 (3.5) |
| Linezolid, daptomicina o clindamicina | 2 (1.8) |
| Antivirales | 1 (0.9) |
| Otros | 12 (10.6) |

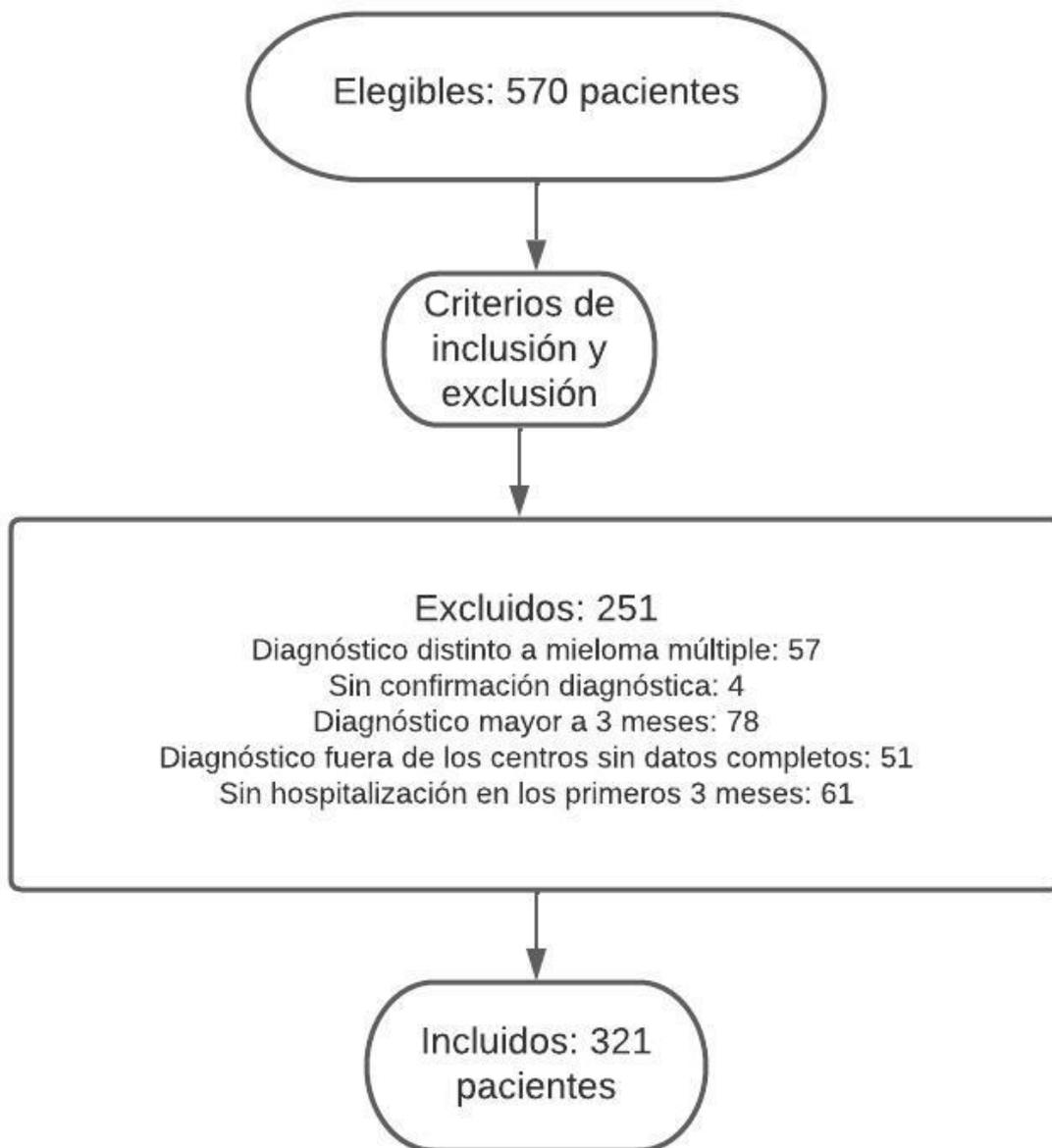
Abreviaturas: ITU: infección del tracto urinario; ISO: infección del sitio operatorio.

Tabla 3: Perfiles de resistencia de los microorganismos aislados

| Perfil de resistencia, n=104 (%) | |
|------------------------------------|-----------|
| Silvestre | 78 (75) |
| BLEE | 12 (11.5) |
| MRSA | 7 (6.7) |
| Otro perfil de resistencia | 4 (3.8) |
| KPC | 2 (1.9) |
| IRT | 1 (1) |
| Resistencia a TMP/SMX, n=44 (%) | |
| NO aplica/no reportado | 24 (54.5) |
| Sensible | 15 (34.1) |
| Resistente | 5 (11.4) |
| Resistencia a quinolonas, n=44 (%) | |
| Sensible | 24 (54.5) |
| No aplica/no reportado | 18 (40.9) |
| Resistente | 2 (4.5) |

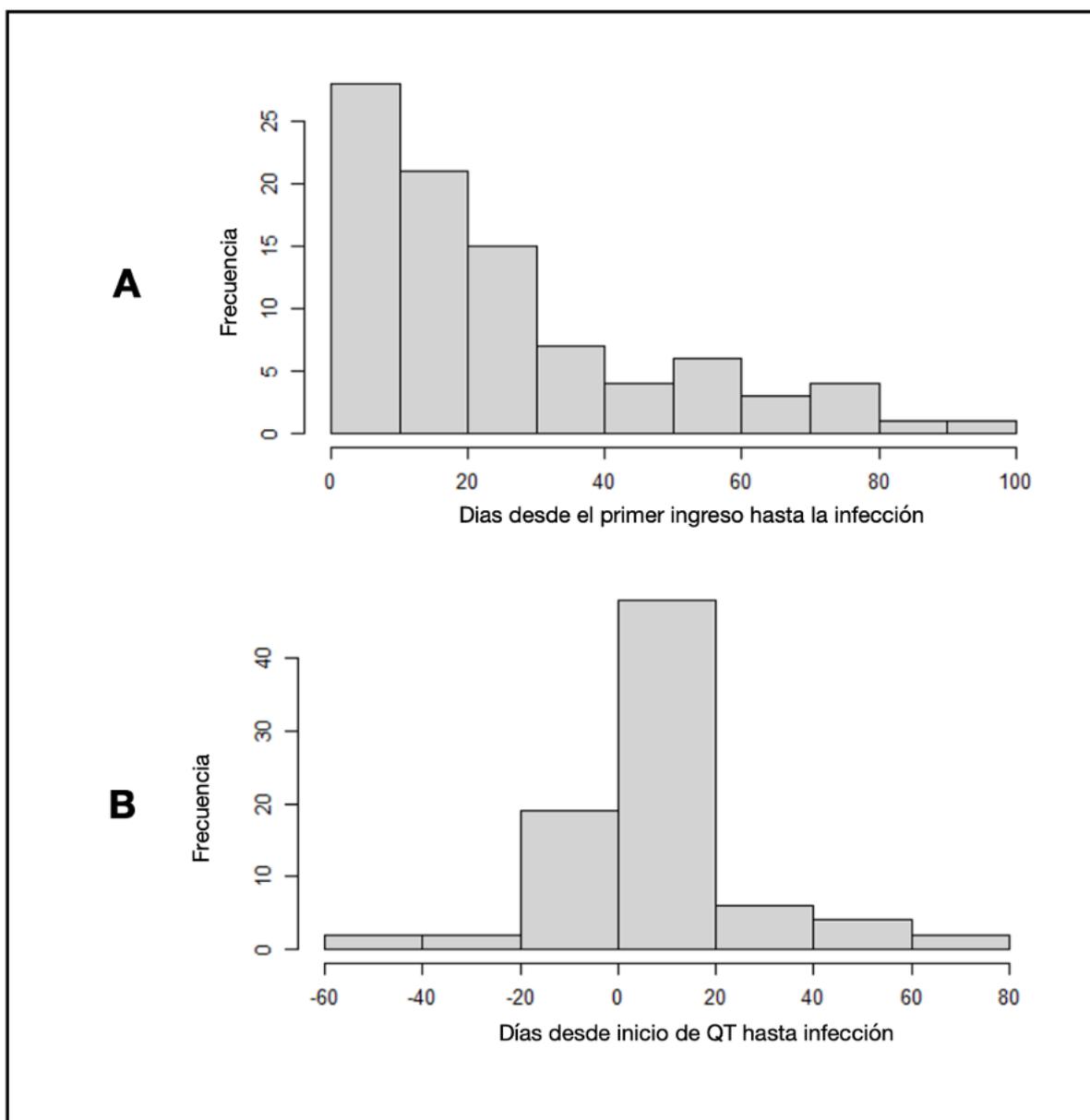
Abreviaturas: BLEE: Betalactamasas de espectro extendido; KPC: Klebsiella pneumoniae carbapenemasa; MRSA: Staphylococcus aureus meticilino resistente; IRT: betalactamasa resistente a los inhibidores; TMP: Trimetoprim; SMX: Sulfametoxazol.

Figura 1. Flujograma de reclutamiento.



En la *figura 1* se representa el proceso de selección para la participación de los pacientes en el estudio. El diagrama de flujo proporciona una descripción general del proceso de reclutamiento y una evaluación de las razones por las que se decidió la no participación de los pacientes excluidos.

Figura 2. Histograma de distribución según los días desde el ingreso e inicio de quimioterapia hasta la infección.



En la *figura 1.A* se representa el tiempo en días en el que los pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple desarrollaron la infección posterior al ingreso hospitalario. En la *figura 2.B* se representa el tiempo en días en que los pacientes desarrollaron la infección respecto al inicio de la quimioterapia (QT); se presentan en números enteros puesto que se tuvo en cuenta aquellas infecciones que se desarrollaron antes del inicio de la QT, la cual se representa como tiempo cero.

Figura 3. Curva de supervivencia de Kaplan- Meier.

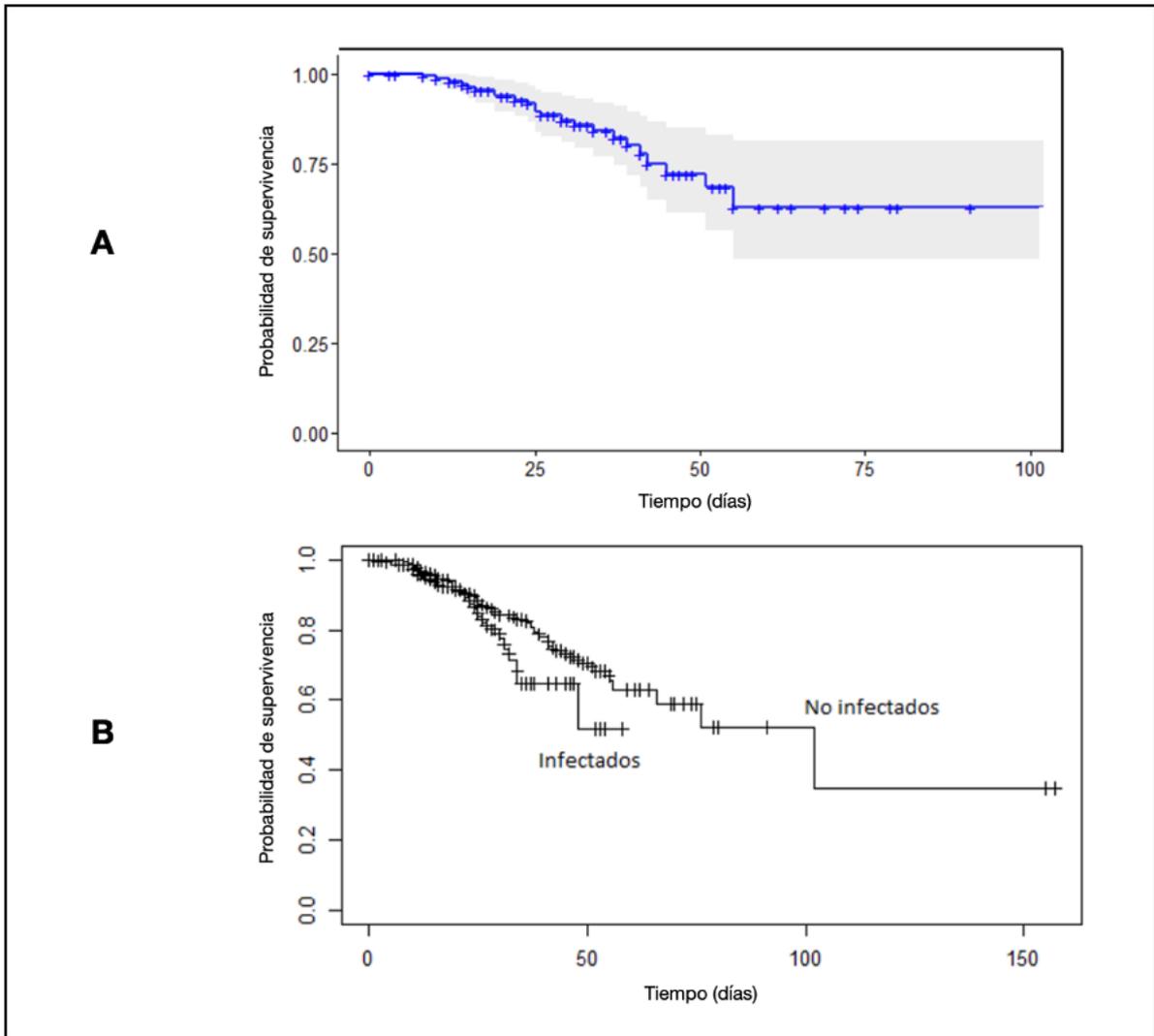
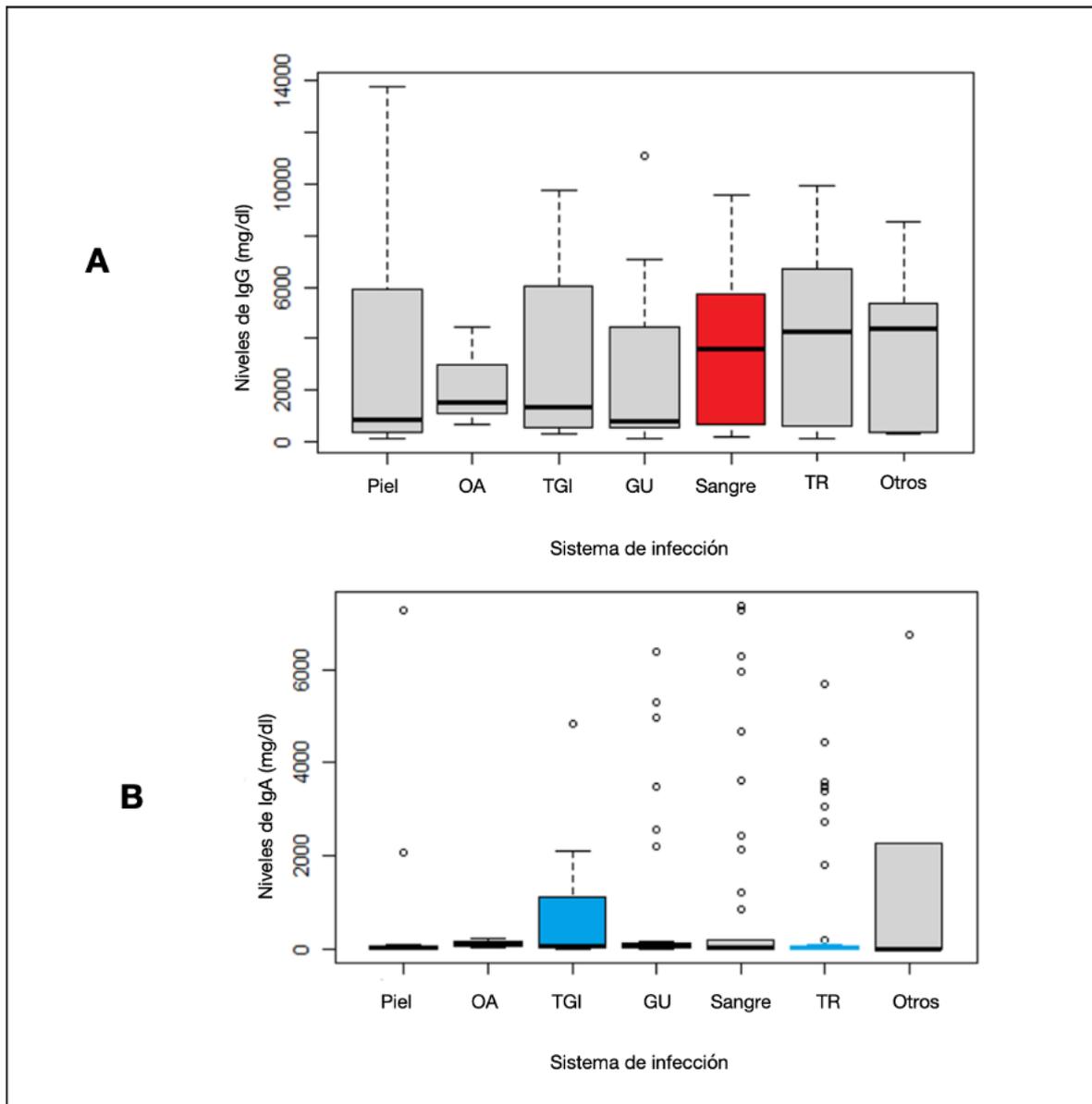


Figura 3.A. Análisis por Kaplan-Meier de la curva de supervivencia estimada desde el diagnóstico del mieloma múltiple. Figura 3.B. Análisis por Kaplan-Meier de la curva de supervivencia estimada en el subgrupo infectado vs el subgrupo no infectado.

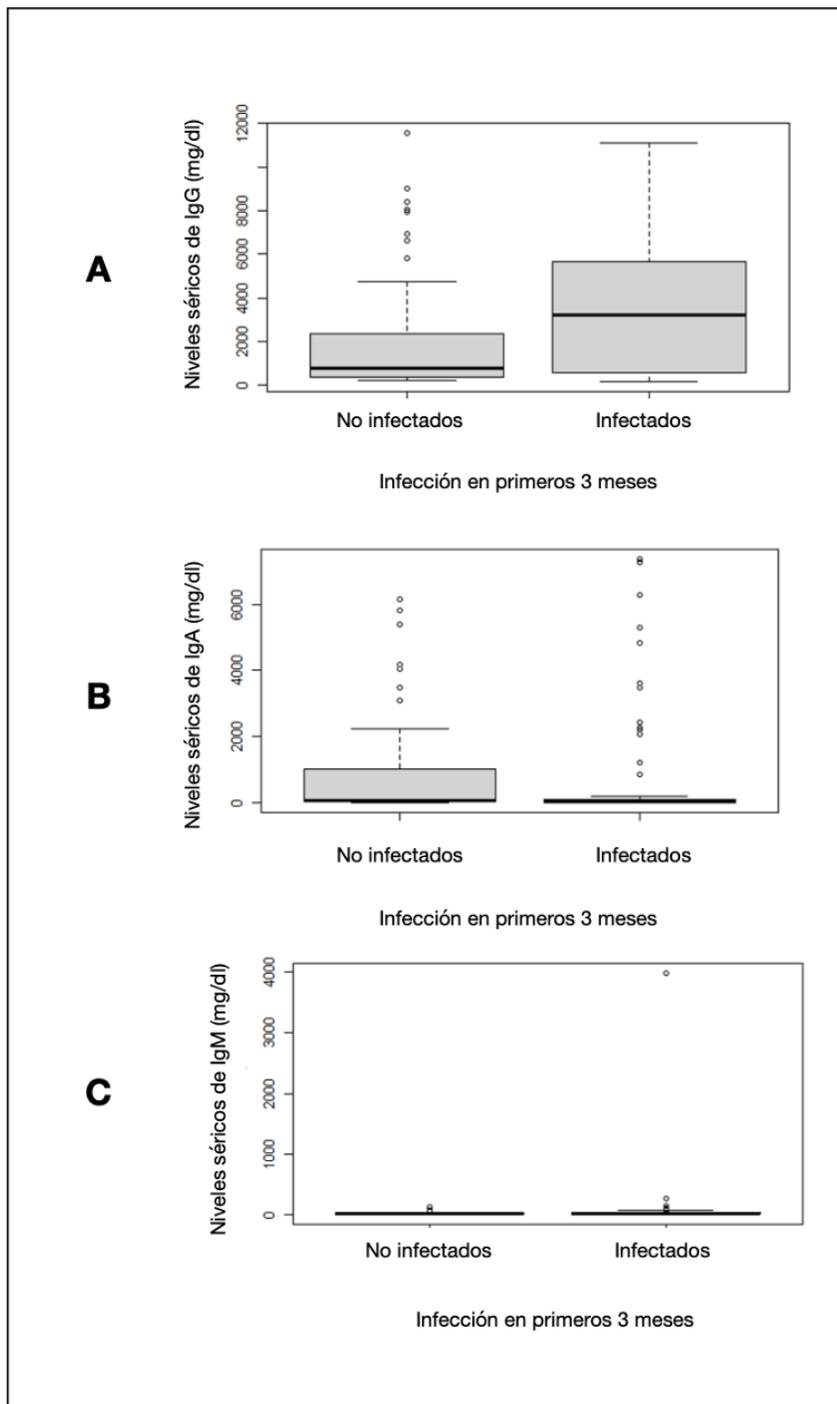
Figura 4. Box plot de asociación entre niveles de inmunoglobulinas y sistema comprometido en infección.



En la *figura 4.A* se representa la relación mediante Box plot entre la inmunoglobulina G y los diferentes sitios de infección. En la *Figura 4.B* se representa lo propio con la inmunoglobulina A.

Abreviaturas: IgG: inmunoglobulina G; IgA: inmunoglobulina A; OA: ; TGI: tracto gastrointestinal; GU: genitourinario; TR: tracto respiratorio

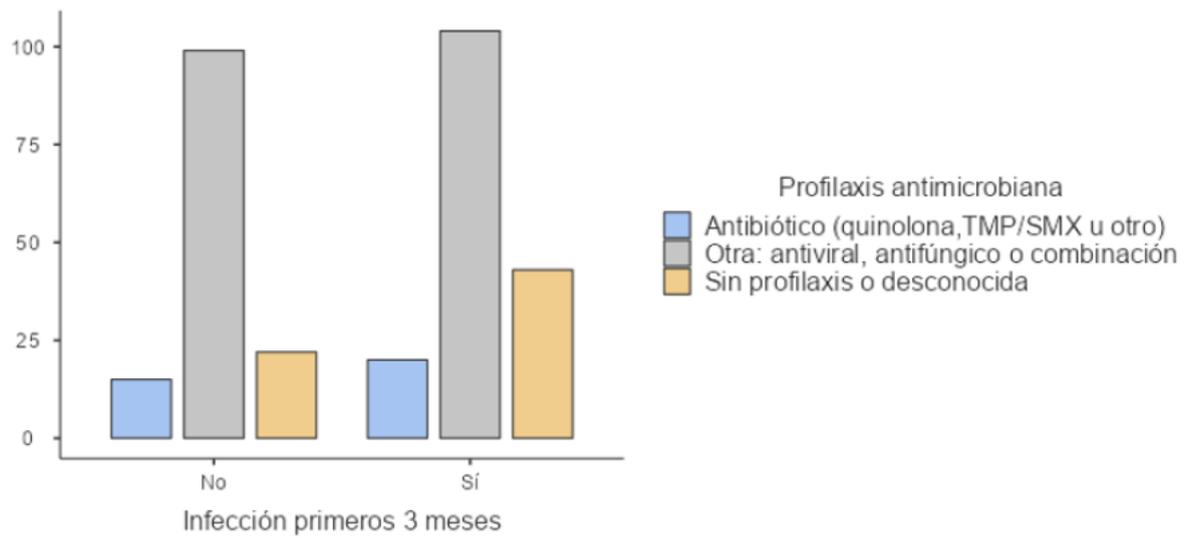
Figura 5. Box plot entre los Niveles de inmunoglobulinas y su relación con infección.



En la *figura 5.A* se representa la relación mediante Box plot entre la inmunoglobulina G y la característica de estar infectado o no. *Figura 5.B* se representa la relación mediante Box plot entre la inmunoglobulina A y la característica de estar infectado o no. *Figura 5.C* se representa la relación mediante Box plot entre la inmunoglobulina M y la característica de estar infectado o no

Abreviaturas: IgG: inmunoglobulina G; IgA: inmunoglobulina A; IgM: inmunoglobulina M

Figura 6. Profilaxis y asociación con infecciones.



Se representa la frecuencia de cada uno de los tipos de esquemas de profilaxis antimicrobiana administrados a los participantes del estudio, realizando distinción entre aquellos pacientes infectados de los no infectados.